

Vera Landerer
Dr. med.

Einfluß der spezifisch-bradykardisierenden Substanz Zatebradin sowie von *d,l*-Sotalol auf Baroreflex-Sensitivität und Herzfrequenz-Variabilität nach experimentellem Myokardinfarkt

Geboren am 27.07.1973 in Aalen
Reifeprüfung am 27.05.1992 in Heppenheim
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1993 bis WS 1999/2000
Physikum am 15.03.1995 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in den USA (8 Monate) und in Heidelberg (4 Monate)
Staatsexamen am 01.12.1999 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin
Doktorvater: Herr Priv.-Doz. Dr. med. M. Haass

Ziel der Untersuchungen war es, den Einfluß von Zatebradin und *d,l*-Sotalol auf BRS und HRV an wachen Ratten mit chronischer Koronararterienligatur und hierdurch bedingter Abnahme der linksventrikulären Pumpfunktion zu untersuchen. Die Messungen wurden an wachen Ratten 3 Tage nach experimentellem Myokardinfarkt bzw. nach Scheinoperation durchgeführt. Zur Bestimmung der Baroreflex-Sensitivität wurden die passageren Veränderungen des arteriellen Mitteldrucks, hervorgerufen durch den Vasodilatator Nitroprussid bzw. den Vasokonstriktor Methoxamin, und die korrespondierenden Schlag-zu-Schlag-Veränderungen des RR-Intervalls registriert und mittels linearer Regression analysiert. Außerdem wurden aus Kurzzeit-EKG-Aufnahmen Parameter der Zeitdomäne (SDNN und Variationskoeffizient) sowie der Frequenzdomäne (LF- und HF-Bereich; LF/HF-Ratio; Gesamtfrequenzbereich) der Herzfrequenz-Variabilität ermittelt.

Als Zeichen einer mäßiggradigen linksventrikulären Dysfunktion wurden 3 Tage nach Myokardinfarkt ein deutlicher Anstieg des linksventrikulären enddiastolischen Drucks und eine signifikante Verminderung der linksventrikulären Kontraktilität (? p/? t) im Vergleich zu scheinoperierten

Tieren beobachtet. Bei Ratten nach Myokardinfarkt war der arterielle Mitteldruck erniedrigt und das relative Herzgewicht höher als bei Tieren nach Scheinoperation. Darüber hinaus fand sich in der Gruppe nach Myokardinfarkt ein Anstieg der Plasmakonzentration des atrialen natriuretischen Peptids auf ungefähr das Doppelte. Umgekehrt ergaben sich keine Hinweise auf das Vorliegen einer höhergradigen Herzinsuffizienz. Unter anderem zeigte das relative Lungenfeuchtgewicht keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen und die Plasmakonzentrationen der Katecholamine waren unverändert, d. h. es war keine manifeste Sympathikusaktivierung nachweisbar.

Als Hinweis auf eine verminderte reflektorische und tonische Vagus-Aktivität fand sich nach Myokardinfarkt eine deutliche Abnahme der Baroreflex-Sensitivität und der Herzfrequenz-Variabilität.

Die intravenöse Bolusgabe von Zatebradin führte sowohl in den Myokardinfarkt-Gruppen als auch nach Scheinoperation dosisabhängig zu einer Abnahme der Ruhe-Herzfrequenz um bis zu 30 % ohne Änderung des arteriellen Mitteldrucks und der Plasmakonzentrationen von Adrenalin und Noradrenalin. Zatebradin bewirkte eine deutliche Zunahme der Baroreflex-Sensitivität im Vergleich zu den intraindividuellen Kontrollen vor Substanzgabe. Hieraus resultierte eine weitgehende Wiederherstellung der BRS bei allen Ratten nach Myokardinfarkt. Bei scheinoperierten Tieren wurde die BRS über den Ausgangswert hinaus weiter erhöht. In Analogie zu den Effekten auf die Baroreflex-Sensitivität wurde auch die HRV durch Zatebradin gesteigert. Die Effekte auf BRS und HRV waren nur zum Teil dosisabhängig.

Nach intravenöser Bolusgabe von *d,l*-Sotalol wurden die Ruhe-Herzfrequenz und der mittlere arterielle Druck leicht vermindert, bei

unveränderter Plasmakonzentration der Katecholamine. In der Gruppe nach Myokardinfarkt kam es zu einem deutlichen Anstieg der Baroreflex-Sensitivität. Dies galt gleichermaßen für die Reflex-Bradykardie und die Reflex-Tachykardie. Bei Ratten nach Scheinoperation war eine weitere Steigerung der Reflex-Bradykardie nachweisbar, die Reflex-Tachykardie hingegen blieb unverändert. *d,l*-Sotalol hatte keinen signifikanten Einfluß auf die Herzfrequenz-Variabilität.

Zusammengefaßt weisen diese Daten darauf hin, daß die spezifisch-bradykardisierende Substanz Zatebradin bei der Ratte in der Frühphase nach Myokardinfarkt eine „Normalisierung“ der verminderten reflektorischen und tonischen Vagus-Aktivität bewirkt. Diese Effekte könnten bei Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion nach Myokardinfarkt von Nutzen sein, insbesondere wenn die Gabe anderer frequenzsenkender Therapeutika wegen ihrer negativ inotropen Effekte bedenklich erscheint. *d,l*-Sotalol hat auf die Vagus-Aktivität ebenfalls einen günstigen Einfluß. Auch wenn dies bei der Ratte nur für die reflektorische Vagus-Aktivität zutrifft, stellt dies eine mögliche Erklärung für die hemmende Wirkung von *d,l*-Sotalol auf das Auftreten von Kammerflimmern nach Myokardinfarkt dar.